

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/18376 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/12,  
498/04, A61K 31/5375, A61P 35/00

Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE). SOLCA, Flavio  
[CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09536

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. August 2001 (18.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 42 062.1 26. August 2000 (26.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R<sub>a</sub> to R<sub>e</sub>, A to E, and X are defined as referred to in Claim No. 1, to their tautomers, their stereoisomers, and to their salts, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which have valuable pharmacological properties, in particular, an inhibitive effect on the signal transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said bicyclic heterocycles for treating diseases, especially tumor diseases, disorders of the lung and of the respiratory tract, and to the production thereof.

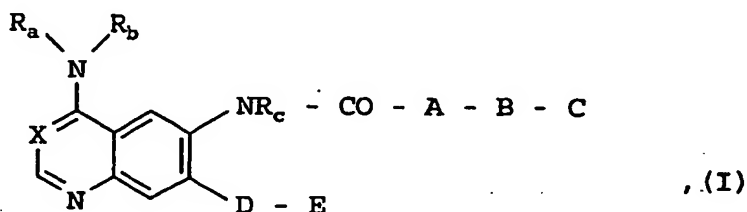
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyklen der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub> bis R<sub>e</sub>, A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 02/18376 A1

- 1 -

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

- 2 -

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

- 5  $R_1$  zusammen mit  $R_2$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-NH-$  oder  $-CH=N-NH-$ Gruppe und

$R_3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

10

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

15

A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

20 eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

- 25 B eine Alkylen- oder  $-CO$ -alkylen-gruppe, in denen der Alkylen-  
teil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Ver-  
knüpfung der  $-CO$ -alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A  
jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

- 30 eine  $-CO-O$ -alkylen- oder  $-CO-NR_4$ -alkylen-Gruppe, in denen der  
Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei  
die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die  
Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

- 35  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe  
darstellt,

oder eine Carbonylgruppe,

C eine durch den Rest  $R_5$  oder durch den Rest  $R_5$  und eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

5

$R_5$  eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-, 4- ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfanyl-  
 10  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Cyan- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- ( $C_{1-4}$ -alkyl)aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpho-  
 15 linocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl- oder eine 4- ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkylgruppe darstellt,

eine durch zwei Reste  $R_5$  substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die  
 20 beiden Reste  $R_5$  gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte  $-(CH_2)_m-$ ,  
 25  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2CH_2-$ Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylimino-Gruppe darstellt,  
 30

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine  $-(CH_2)_m-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2CH_2-$  oder  
 35  $-CH_2CH_2-Y-CH_2-$ Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und

- 4 -

n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe  $R_d$  darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

D eine  $-O-C_{1-6}$ -Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, oder

ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes E verknüpft sein kann, und

E eine durch 2  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

25

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-

30

iminogruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

- 5 -

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder  
5 C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe,

oder einen Rest R<sub>4</sub>, wobei

10

R<sub>4</sub> eine C<sub>2-6</sub>-Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine  
C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe  
substituiert ist,

15 eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxygruppe,  
in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperi-  
dino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-piperazino-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-,  
20 Pyrrolidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidino-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Morpholino-  
C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperazino-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-pi-  
perazino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituiert ist, wobei die vor-  
stehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Me-  
thyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeutet,

25

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der  
Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen  
eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R<sub>6</sub> mono- oder  
disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder  
30 verschieden sein können und

R<sub>6</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-,  
Trifluormethyl- oder C<sub>1-2</sub>-Alkoxygruppe darstellt, oder

35

zwei Reste R<sub>6</sub>, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome  
gebunden sind, zusammen eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-, Methylendioxy-  
oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 5  $R_a$  ein Wasserstoffatom,
- $R_b$  eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituierte Phenylgruppe, wobei
- 10  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und  $R_2$  ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,
- $R_c$  ein Wasserstoffatom,
- 15  $X$  ein Stickstoffatom,
- $A$  eine 1,2-Vinylengruppe,
- 20  $B$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,
- $C$  eine durch den Rest  $R_5$  oder durch den Rest  $R_5$  und eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei
- 25  $R_5$  eine  $C_{3-4}$ -Alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkoxy- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-, 4- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfanyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfinyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Cyan- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl- oder eine 4- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-
- 30
- 35 gruppe darstellt,

- 7 -

eine durch zwei Reste  $R_5$  substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste  $R_5$  gleich oder verschieden sein können,

- 5 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine  $-(CH_2)_m-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-$ Brücke ersetzt sind, wobei

- 10 m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und  
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $C_{1-2}$ -Alkylimino-Gruppe darstellen,

- eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in  
15 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-Y-CH_2-$ Brücke ersetzt ist, wobei

- Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und  
20 n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe  $R_4$  darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann,

- 25 D eine  $-O-C_{1-4}$ -Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, und

- E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperi-  
30 dino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-piperazinogruppe oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

- 35 eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-,



- 8 -

Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

5 eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe oder :

einen Rest  $R_a$  darstellen, wobei

10  $R_a$  eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

15

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

20

$R_b$  eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

$R_c$  ein Wasserstoffatom,

25

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

30 B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethylaminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Diethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substituiert ist,

35

- 9 -

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder  
5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
10 -CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R<sub>4</sub> darstellt, auch  
15 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

20 eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-,  
25 Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

einen Rest R<sub>4</sub> darstellen, wobei

R<sub>4</sub> eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,  
30

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

35 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 10 -

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

5  $R_c$  ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

10

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-  
methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

15

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasser-  
stoffatome einer Methylengruppe durch eine  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ -  
Brücke ersetzt sind, und

20 D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder  
Cyclopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

25 Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbin-  
dungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxy-  
methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyc-  
30 lopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-  
4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclo-  
propylmethoxy-chinazolin und

35

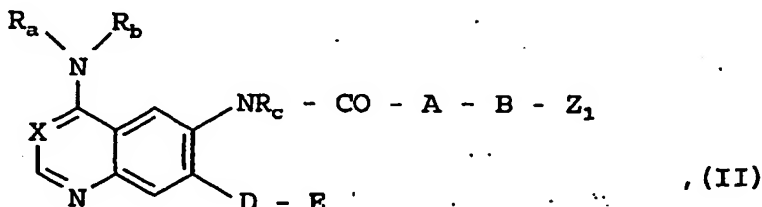
- 11 -

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxyethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

10 a) Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15 R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub>, A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sub>1</sub> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt,

20 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

25 C wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Acetonitril, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran,

30 Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Mittels zweckmäßigerweise bei

- 12 -

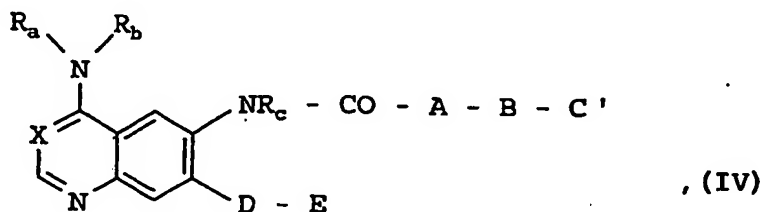
Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z<sub>1</sub> eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder Kaliumcarbonat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z<sub>1</sub> eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines aktivierenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natriumiodid bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

b) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

30



in der

- 13 -

R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub>, A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

- 14 -

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Diethoxybenzylgruppe in Betracht.

5

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, 10 in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 15 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, 20 Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 25 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure 30 wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

35

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls

in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

5

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

10

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

15

20

25

30

35

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche,



- 16 -

optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

- 17 -

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-  
5 3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in  
10 EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J.  
15 Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-  
20 3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS  
25 (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

30 Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika  
35 und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden  $1,5 \times 10^4$  Zellen pro Ver-

- 18 -

tiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96<sup>TM</sup> Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation IC <sub>50</sub> [nM]
1	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der

- Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive
- 5 Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.
- 10 Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis
- 15 ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,
- 20 desweiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-
- 25 Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.
- Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und
- 30 deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberöser Sklerose, bei dem von-
- 35 Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronophthisis und Markschwammniere sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden,

- 20 -

wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis),  
inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems,  
Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc...

5 Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen  
10 (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von  
15 Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

25 Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur  
30 Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg  
35 Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit

- 21 -

Maisstärke, Milchsucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylal-

5 kohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

10 Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsprodukte:

15 Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-bu-

ten-1-yl)aminol-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20 Zu 1.29 g Bromcrotonsäure in 30 ml Methylenchlorid werden 1.34 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend werden noch 65 µl N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne einge-

25engt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 2.91 ml Diisopropylethylamin in 60 ml Tetrahydrofuran ge-

30tropft. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten unter Eisbadkühlung, dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1.80 g ((R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester in 5 ml Tetra-

35hydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 40 Stunden auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Kolbenrückstand wird in 200 ml Essigester gelöst, mit 5%iger Zitronensäure-Lösung und gesättigter Natrium-

- 22 -

chlorid-Lösung gewaschen und auf etwa 100 ml eingengt. Das Konzentrat wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (100:0 bis 70:30) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung, verunreinigt mit etwas bereits cyclisiertem Produkt, als bräunlichen Schaum.

Ausbeute: 1.10 g (32 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 614, 616 [M-H]<sup>-</sup>

10 Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15  $R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  = 640, 642 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20  $R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 616, 618 [M+H]<sup>+</sup>

## 25 Beispiel II

6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

36.02 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin werden in einem Gemisch aus 1080 ml Ethanol, 144 ml Eisessig und 360 ml Wasser suspendiert und zum Rückfluß erhitzt, wobei die Substanz in Lösung geht. Nun werden vorsichtig 20.70 g Eisenpulver portionsweise zugegeben. Nach 30 Minuten ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen und mit

- 23 -

- 33%iger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt. Der Eisenschlamm wird über einen Schnelllauffilter abgesaugt und mit 500 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen. Das braune Filtrat wird über eine Kieselgelpackung filtriert, mit insgesamt  
5 2000 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit 140 ml Diethylether aufgeschlämmt, abgesaugt und an der Luft getrocknet.  
Ausbeute: 29.70 g (89 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 208°C  
10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359, 361 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel III

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-ni-  
15 tro-chinazolin
- 29.36 g Cyclopropylmethanol werden in 310 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und im Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Dann werden portionsweise 41.58 g Kalium-tert.butylat zugegeben, wobei die Temperatur unter 15°C bleiben sollte. Anschließend  
20 wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei 10°C gerührt, dann werden portionsweise 31.19 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin zugegeben, wobei die Temperatur wiederum 15°C nicht überschreiten sollte. Das tiefrote Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei 15 °C gerührt. Zur  
25 Aufarbeitung wird der Ansatz auf 2.5 l Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.  
Ausbeute: 36.02 g (100 % der Theorie),  
30 Schmelzpunkt: 204°C  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389, 391 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel IV

- 35 ((R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester
- Die unter Beispiel V erhaltene Rohproduktlösung von [N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-prop-1-yl)-amino]-essigsäure-ethyl-



- 24 -

ester in Ethanol wird mit weiteren 20 ml absolutem Ethanol versetzt und in Gegenwart von 500 mg Palladium (10%ig auf Aktivkohle) als Katalysator ca. vier Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, wobei ein zähes, farbloses Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 1.90 g (88 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 192$  [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure

15 (Die Hydrierung wird in einem Gemisch aus Methanol/Wasser = 10:1 durchgeführt.)

$R_f$ -Wert: 0.80 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),

Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 176$  [M-H]<sup>-</sup>

20

(2) ((S)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester

Massenspektrum (EI):  $m/z = 191$  [M]<sup>+</sup>

## 25 Beispiel V

[N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-essigsäure-ethylester

Ein Gemisch aus 2.20 g N-Benzylamino-essigsäure-ethylester und 30 1.00 g (R)-(-)-2-(Methoxymethyl)-oxiran (Fluka) in 10 ml absolutem Ethanol wird unter Argonatmosphäre übers Wochenende stehengelassen. Die erhaltene Rohproduktlösung wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

$R_f$ -Wert: 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

35 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 282$  [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) [N-Benzyl-N-(2-hydroxy-4-methoxy-butyl)-amino]-essigsäure  
(Die Reaktion wird mit N-Benzylglycin in 1N Natronlauge durch-  
geführt.)

$R_f$ -Wert: 0.57 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Ace-  
tonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 266$  [M-H]<sup>-</sup>

(2) [N-Benzyl-N-((S)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-  
essigsäure-ethylester

$R_f$ -Wert: 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 282$  [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VI

(4-Hydroxy-tetrahydropyran-4-yl)methylamino]-essigsäure-ethyl-  
ester

5.30 g Glycinethylester-hydrochlorid werden in 10 ml gesättig-  
ter Kaliumcarbonat-Lösung gelöst. Dann werden 10 g festes Ka-  
liumcarbonat unter Eisbad-Kühlung zugegeben. Die entstandene  
Masse wird mehrmals gründlich mit Diethylether extrahiert. Die  
vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet  
und eingeengt. Der so erhaltene Glycinethylester wird zusammen  
mit 4.20 g 1,6-Dioxa-spiro[2.5]octan in 20 ml absolutem Etha-  
nol gelöst und in einer Roth-Bombe ca. sechs Stunden auf 90°C  
erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktions-  
gemisch eingeengt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wird ohne  
weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 240$  [M+Na]<sup>+</sup>

#### Beispiel VII

(2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure-methylester-hydro-  
chlorid

Zu einer Suspension aus 5.80 g (2-Hydroxy-4-methoxy-butyl-  
amino)-essigsäure in 200 ml Methanol werden unter Eisbad-

- 26 -

Kühlung 11.94 ml Thionylchlorid innerhalb von 20 Minuten getropft. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird die trübe Lösung zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit jeweils

5 100 ml Methanol verrührt, welches dann am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert wird. Das zähe Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8.70 g,

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

10

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-

20 2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

25 versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurück-

30 bleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 570, 572 [M+H]<sup>+</sup>

35 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 27 -

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxo-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 594, 596 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 568, 570 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel 2

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 1.61 g Bromcrotonsäure in 50 ml Methylenchlorid werden 1.68 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend wird noch ein

20 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne eingengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von

25 fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.50 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 12.14 ml Diisopropylethylamin in 75 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde unter Eisbad-Kühlung, dann weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

30 Anschließend wird eine Lösung aus 8.20 g (2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 15 ml N,N-Dimethylformamid in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt und

35 der Kolbenrückstand zwischen 250 ml Essigester und 200 ml 5%iger Zitronensäure-Lösung verteilt. Die organische Phase

wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über ein Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Man erhält das cyclisierte Produkt als  
5 beigefarbenen Feststoff.

Ausbeute: 825 mg (20 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 582, 584 [M-H]<sup>-</sup>

10 Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Methoden können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin  
15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin  
20

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[3-(2-methoxyethyl)-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
25

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxo-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin  
30

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-perhydrocyclopenta[1,4]oxazin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin  
35

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(5-oxo-perhydro-2,4-dioxa-7-aza-inden-7-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

### 5 Beispiel 3

#### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

10	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
15	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

#### Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

30 Kerngewicht: 230 mg  
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-  
35 glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	80,0 mg
10	Maisstärke	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

15 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

25 Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 530 Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
35	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg

- 31 -

Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

5 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

15 Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 6Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

20

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
25 Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

30 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

35 Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.



- 32 -

Beispiel 7Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

5	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840,0 mg
10		2 000,0 mg

Herstellung:

- Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 820 Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

	100 ml Suspension enthalten:	
	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
25	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
30	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

- 35 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird

- 33 -

auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

#### Beispiel 9

##### Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

10

Zusammensetzung:

Wirkstoff		10,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

15

##### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und

20 in 2 ml Ampullen abgefüllt.

#### Beispiel 10

##### Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

25

Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

30

##### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und

35 in 10 ml Ampullen abgefüllt.

- 34 -

Beispiel 11Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

10

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln  
15 (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 12

20

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

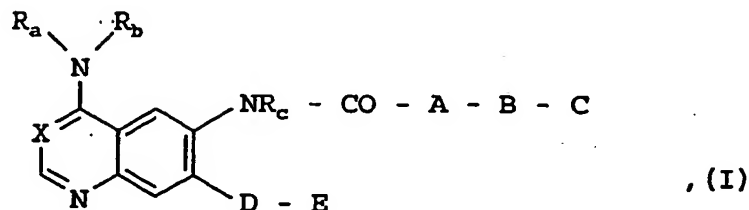
25	Wirksubstanz	2,500 mg
	Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
	1N-Salzsäure q.s.	
	Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

30 Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/-  
Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit  
1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird  
35 filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter  
(Kartuschen) abgefüllt.  
Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

## 5 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

10  $R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

15

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

20

eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

25

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

30

$R_1$  zusammen mit  $R_2$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-NH-$  oder  $-CH=N-NH-$ Gruppe und

$R_3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

$R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

- 36 -

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

- 5 A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

10

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

- 15 B eine Alkylen- oder -CO-alkylen-gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

- 20 eine -CO-O-alkylen- oder -CO-NR<sub>4</sub>-alkylen-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

- 25 R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt,

oder eine Carbonylgruppe,

- 30 C eine durch den Rest R<sub>5</sub> oder durch den Rest R<sub>5</sub> und eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

- 35 R<sub>5</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Pyrrolidino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Piperidino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-,

Aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, oder eine 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkylgruppe darstellt,

eine durch zwei Reste  $R_5$  substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste  $R_5$  gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2CH_2-$  Brücke ersetzt sind, wobei

$n$  die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und

$Y$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylimino-Gruppe darstellen,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine  $-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2-$ ,  $-CH_2-Y-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-Y-CH_2-$  Brücke ersetzt ist, wobei

$Y$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und  $n$  die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls  $D$  zusammen mit  $E$  eine Gruppe  $R_4$  darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

$D$  eine  $-O-C_{1-6}$ -Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest  $E$  verknüpft ist, oder

ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes  $E$  verknüpft sein kann, und

E eine durch 2 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, oder Di-  
5 (C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Al-  
10 kyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

15 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist,

20 eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein  
25 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

30 eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe,

35 oder einen Rest R<sub>4</sub> darstellen, wobei

- 39 -

$R_4$  eine  $C_{2,6}$ -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine  $C_{4,7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3,7}$ -Cycloalkyl- $C_{1,3}$ -alkoxygruppe substituiert ist,

5 eine  $C_{4,7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3,7}$ -Cycloalkyl- $C_{1,6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1,4}$ -Alkyl-,  $C_{1,4}$ -Alkoxy-, Di- $(C_{1,4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4- $(C_{1,2}$ -Alkyl)-piperazino-,  $C_{1,4}$ -Alkoxy- $C_{1,2}$ -alkyl-, Di- $(C_{1,4}$ -alkyl)-amino- $C_{1,2}$ -alkyl-,  
10 Pyrrolidino- $C_{1,2}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1,2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1,2}$ -alkyl-, Piperazino- $C_{1,2}$ -alkyl- oder 4- $(C_{1,2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1,2}$ -alkylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeu-  
15 tet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch  $R_6$  mono- oder di-  
20 substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_6$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine  $C_{1,2}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1,2}$ -Alkoxygruppe darstellt, oder  
25

zwei Reste  $R_6$ , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine  $C_{3,4}$ -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

30 deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

35  $R_a$  ein Wasserstoffatom,



$R_b$  eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituierte Phenylgruppe, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und  $R_2$  ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

$R_c$  ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,

15

C eine durch den Rest  $R_5$  oder durch den Rest  $R_5$  und eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

$R_5$  eine  $C_{3-4}$ -Alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkoxy- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-, 4- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfanyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfinyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkylsulfonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Cyan- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-2}$ -Alkyl-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Piperidinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Morpholinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, oder eine 4- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl- $C_{1-4}$ -alkylgruppe darstellt,

30

eine durch zwei Reste  $R_5$  substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste  $R_5$  gleich oder verschieden sein können,

35 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine  $-(CH_2)_m-$ ,

-CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei

- m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und  
5 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C<sub>1-2</sub>-Alkylimino-Gruppe darstellt,

- eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung  
10 durch eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt ist, wobei

- Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und  
n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

- 15 oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R<sub>4</sub> darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann,

- 20 D eine -O-C<sub>1-4</sub>-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, und

- E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-piperazinogruppe oder  
25

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

- eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-,  
30 Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

- eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder  
35 Cyclohexylmethoxygruppe oder

einen Rest  $R_4$  darstellen, wobei

$R_4$  eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

$R_c$  ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethylaminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Diethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-O-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-NCH_3-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-NC_2H_5-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-NCH_3-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2-NC_2H_5-CH_2CH_2-$ -Brücke ersetzt sind,

- 43 -

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
5  $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2$ -Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe  $R_3$  darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl-  
10 gruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyl-  
15 oxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-,  
Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

20 einen Rest  $R_4$  darstellen, wobei

$R_4$  eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-  
ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclo-  
25 butylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
30 Anspruch 1, in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

35

$R_c$  ein Wasserstoffatom,

- 44 -

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

5 B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

10 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Brücke ersetzt sind, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxaspiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxyethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

35

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder or-

ganischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

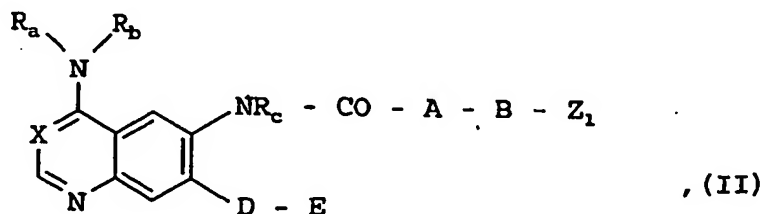
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und der Haut geeignet ist.

15 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch  
7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine  
Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen  
oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel  
20 eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

25

a) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



30

in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine Austrittsgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

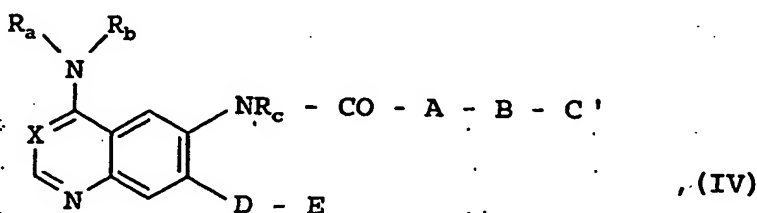


in der

C wie eingangs in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

10

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-  
20 amino- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet, cyclisiert wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

25

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre  
30 Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09536

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 C07D498/04 A61K31/5375 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS-SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 00 51991 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 8 September 2000 (2000-09-08) page 67 -page 71 examples 10, 104-107, 118-120 -- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2001

Date of mailing of the international search report

20/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09536

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	TSOU H-R ET AL: "6-SUBSTITUTED-4-(3-BROMOPHENYLAMINO)QUINA ZOLINES AS PUTATIVE IRREVERSIBLE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) TYROSINE KINASES WITH ENHANCED ANTITUMOR ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 44, no. 17, 2001, pages 2719-2734, XP001026039 ISSN: 0022-2623 table 2	1-10
A	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25 February 1999 (1999-02-25) page 36 -page 44; claim 2	1-10
A	US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 16 -column 40; claim 3	1-10
A	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) page 137 -page 151; claim 1	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09536

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051991	A	08-09-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
			DE 19911366 A1	21-09-2000
			DE 19928306 A1	28-12-2000
			DE 19954816 A1	17-05-2001
			AU 3281600 A	21-09-2000
			WO 0051991 A1	08-09-2000
			EP 1157011 A1	28-11-2001
			NO 20014114 A	15-10-2001
WO 9909016	A	25-02-1999	AU 8602398 A	08-03-1999
			BR 9811805 A	15-08-2000
			CN 1271349 T	25-10-2000
			EP 1000039 A1	17-05-2000
			HU 0002893 A2	28-05-2001
			JP 2001515071 T	18-09-2001
			NO 20000487 A	31-03-2000
			TW 436485 B	28-05-2001
			WO 9909016 A1	25-02-1999
US 6002008	A	14-12-1999	NONE	
WO 9738983	A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
			AU 2446397 A	07-11-1997
			BG 63160 B1	31-05-2001
			BG 102811 A	30-11-1999
			BR 9708640 A	03-08-1999
			CA 2249446 A1	23-10-1997
			CN 1218456 A	02-06-1999
			CZ 9803244 A3	15-09-1999
			EE 9800328 A	15-04-1999
			EP 0892789 A1	27-01-1999
			HU 9901207 A2	28-07-1999
			JP 2000508657 T	11-07-2000
			NO 984718 A	09-12-1998
			PL 329391 A1	29-03-1999
			SK 141798 A3	16-05-2000
			WO 9738983 A1	23-10-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09536

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07D413/12 C07D498/04 A61K31/5375 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 00 51991 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 8. September 2000 (2000-09-08) Seite 67 -Seite 71 Beispiele 10,104-107,118-120  -/-	1-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Dezember 2001		20/12/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter  Seelmann, I

## C.(Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	TSOU H-R ET AL: "6-SUBSTITUTED-4-(3-BROMOPHENYLAMINO)QUINA ZOLINES AS PUTATIVE IRREVERSIBLE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) TYROSINE KINASES WITH ENHANCED ANTITUMOR ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, Bd. 44, Nr. 17, 2001, Seiten 2719-2734, XP001026039 ISSN: 0022-2623 Tabelle 2	1-10
A	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25. Februar 1999 (1999-02-25) Seite 36 -Seite 44; Anspruch 2	1-10
A	US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) Spalte 16 -Spalte 40; Anspruch 3	1-10
A	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 137 -Seite 151; Anspruch 1	1-10

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0051991 A	08-09-2000	DE 19908567 A1	31-08-2000
		DE 19911366 A1	21-09-2000
		DE 19928306 A1	28-12-2000
		DE 19954816 A1	17-05-2001
		AU 3281600 A	21-09-2000
		WO 0051991 A1	08-09-2000
		EP 1157011 A1	28-11-2001
		NO 20014114 A	15-10-2001
WO 9909016 A	25-02-1999	AU 8602398 A	08-03-1999
		BR 9811805 A	15-08-2000
		CN 1271349 T	25-10-2000
		EP 1000039 A1	17-05-2000
		HU 0002893 A2	28-05-2001
		JP 2001515071 T	18-09-2001
		NO 20000487 A	31-03-2000
		TW 436485 B	28-05-2001
		WO 9909016 A1	25-02-1999
US 6002008 A	14-12-1999	KEINE	
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B2	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B1	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A1	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A3	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A1	27-01-1999
		HU 9901207 A2	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A1	29-03-1999
		SK 141798 A3	16-05-2000
		WO 9738983 A1	23-10-1997